



This is a complete translation (excluding references) from the Brighton Collaboration's case definition **Aseptic Meningitis**, initially published in English:

Tapiainen et al. Aseptic meningitis: Case definition and guidelines for collection, analysis and presentation of immunization safety data.

Vaccine 25 (2007) 5793–5802.

The original document was translated in Chinese by a single professional translator in 2014 as an initiative from the WHO Representative Office in China.

此中文翻译（不包括参考文献）源于布莱顿协作的病例定义：无菌性脑膜炎。原文为英文，Tapiainen 等著，题目为无菌性脑膜炎：病例定义和免疫安全性数据的收集、分析和报告指南。发表于《疫苗》25 卷（2007）5793- 5802。

中文翻译由世界卫生组织驻中国代表处指定的一名专业翻译，在规定时间内完成。

无菌性脑膜炎：病例定义和免疫安全性数据的收集、分析和报告指南

1. 前言

1.1. 为无菌性脑膜炎作为AEFI制定病例定义和指南的必要性

无菌性脑膜炎通常是一种综合征，表现为急性出现脑膜炎的症状和体征，脑脊液中细胞增多，革兰氏染色和/或常规培养未见微生物[1,2]。无菌性脑膜炎往往由病毒、特别是肠道病毒引起[3]。近年来，用聚合酶链式反应（PCR）检测脑脊液中的病毒变得日益普遍，常规临床实践往往就能诊断无菌性脑膜炎的具体病原体[4,5]。其他已知病原体包括常规无法培养的细菌（结核分枝杆菌、梅毒螺旋体、包柔氏螺旋体等）、衣原体、支原体、立克次氏体、真菌、原生动物（弓形体、疟原虫等）和其他寄生虫、脑膜感染、恶性肿瘤、肉瘤、免疫疾病、药物、中枢神经系统（CNS）内或附近的异物和囊肿[1,6-12]。引入麻疹和腮腺炎疫苗前，麻疹和腮腺炎病毒是引起无菌性脑膜炎的重要病原体[13]。

在采用口服脊灰疫苗[14]、麻腮风联合疫苗（MMR）、水痘疫苗、黄热病疫苗[15]和天花疫苗[16]等多种减毒活病毒疫苗接种后，就报告了无菌性脑膜炎病例。接种Semple型灭活狂犬病疫苗[17]后，还出现了无菌性脑膜炎伴神经根炎和脊髓炎。不少文献都记录了接种MMR疫苗会增加无菌性脑膜炎的风险。接种含Urabe株[18,19]、列宁格勒-萨格勒布株[20]和Hoshino [21]腮腺炎株的MMR可使接种后2-7周发生无菌性脑膜炎的可能性增加5.5-38倍。人群大规模接种含列宁格勒-萨格勒布株或Urabe腮腺炎株[18,20]的MMR后暴发无菌性脑膜炎疫情也有记录。Jeryl-Lynn腮腺炎株未见增加无菌性脑膜炎的风险[19,21-23]。有关列宁格勒-3腮腺炎株（列宁格勒-萨格勒布株[24,25]的前身）的数据十分稀少。

腮腺炎疫苗相关的无菌性脑膜炎的估计发生率差别很大[20,22,24,26-30]，原因可能是在研究设计或病例诊断、年龄特异免疫力或疫苗株方面的差别。报告发病率从Urabe株的1:2041[29]到Jeryl-Lynn的 $1 > 1,800,000$ 不等[26]。在另一项研究中，大规模接种麻-风疫苗（即不含腮腺炎疫苗株）后的无菌性脑膜炎发病率较低，为1:867,000剂次[31]。免疫接种后的无菌性脑膜炎不严重，没有后遗症[32]。

有关疫苗安全性的文献通常将无菌性脑膜炎定义为脑脊液细胞增多但革兰氏染色和/或常规培养未见微生物[19-21,23,33]。仅有少数研究出现了脑脊液细胞增多的判定值，5-10个白细胞/ μL 不等。有时采用真菌或分枝细菌培养、抗酸染色和细菌性抗原检测等其他检查来排除无菌性脑膜炎的其他病因[18,22]。近期的疫苗研究采用了病毒培养来证实腮腺炎病毒，或采用腮腺炎特异PCR来确诊MMR疫苗相关病例[34,35]。

为对无菌性脑膜炎病例进行标准化评估和提高可比性，Brighton协作中心成立了“无菌性脑膜炎工作组”，制定了无菌性脑膜炎作为AEFI的数据收集、分析和报告的病例定义和指南（分别见本文的第2和3节）。本文的病例定义和指南可用于不同的地理、行政和文化环境，不管其资源情况和卫生服务可及性如何。本定义和指南的广泛应用，将提高数据可比性，加强对不良事件的了解。

1.2. 为无菌性脑膜炎作为AEFI制定病例定义和指南的方法

根据本疫苗卷概要中所介绍的程序，Brighton协作中心于2004年组织成立了“无菌性脑膜炎工作组”。22名成员来自于学术、公共卫生、监管机构、企业界。了解成员组成、参考小组完成的网络调查结果、工作组随后的讨论结果，请登录：

http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/working_groups.html。

为了指导病例定义及指南的决策工作，由一名专业检索人员检索有关接种后脑膜炎和脑膜炎诊断方法的文献。文献来源包括：Cochrane Library、MEDLINE（1966-2003）和EMBASE（1980-2003）。文献检索得到1693篇文章。浏览题目和摘要后，筛出238篇文章做进一步评价。

总结相关文章中关于无菌性脑膜炎的临床症状与体征、实验室检查的信息、被接种者的信息和疫苗及研究设计的信息。

1.3. 制定无菌性脑膜炎作为AEFI的病例定义的原理

由于并非所有患者都有无菌性脑膜炎的典型症状和体征，因此不能将典型症状和体征作为AEFI病例定义的唯一标准。67–100%的无菌性脑膜炎确诊患者出现发热 ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)，81–100%出现头痛，70–92%出现呕吐，39–70%出现颈强直[3,32,36–39]。此外，2岁以下婴儿（接种大多数疫苗的年龄组）通常不出现典型症状 [40]。因此，至少应有一种急性症状或体征才能排除因慢性病就诊或随访的病人。

无菌性脑膜炎病例均应有脑脊液细胞增多的表现，因为这客观地证明了脑膜存在炎症。这一要求不会降低病例定义的敏感性，因为即使在资源有限的机构，也通常是能够做腰穿的。许多教科书都以脑脊液白细胞 >5 个白细胞/ μL 来诊断脑脊液细胞增多，依据的是白细胞在健康成人、儿童和2月龄及以上婴儿脑脊液中的正常分布[41–44]。2月龄以下婴儿脑脊液细胞增多的参考值更高一些[41,45–47]。根据一项对健康婴儿的研究和一项对疑似中枢神经系统感染但通过实验室彻底检查排除病原体感染的病例的研究，我们选择的判定值为 >15 个白细胞/ μL [41,45]。其他采用较高参考值的研究未使用PCR或病毒分离来排除疑似中枢神经系统感染婴儿的病毒感染。根据以上参考值，我们估计诊断无菌性脑膜炎的假阳性率在儿童和成人中为2%以下[42–44]，在新生儿中为5%以下 [41,45]。参考值较高可能会降低敏感性（增加漏掉真正病例的风险），因为确诊脑脊液病毒感染的儿童中，有5%的人脑脊液细胞低于 $10\ \mu\text{L}^{-1}$ [40]。

在鉴别细菌性脑膜炎和无菌性脑膜炎时，病例定义中未将脑脊液细胞增多的参考值上限作为一项标准，因为曾确诊为病毒感染的无菌性脑膜炎患者的脑脊液细胞也可多达数千白细胞/ μL [37]。

无菌性脑膜炎患者的脑脊液蛋白浓度可升高，而葡萄糖浓度往往正常。但脑脊液葡萄糖浓度低常见于结核性无菌性脑膜炎，还见于腮腺炎病毒、单纯疱疹病毒、肠道病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒所致的病毒性脑膜炎和肉瘤样脑膜炎、癌性脑膜炎和后颅窝综合症等非传染性无菌性脑膜炎[48–50]。但病例定义未使用脑脊液蛋白和糖，因为这些检查在鉴别细菌性和非细菌性革兰氏阴性脑膜炎的准确性不高[51]。此外，病例定义也未采用脑脊液乳酸检查、脑脊液或血清C反应蛋白（CRP）检查等辅助检查[49,51,52]，因为在它们可以提高病例定义准确性的试验室（即，因条件有限而无法做脑脊液细菌培养的试验室），往往也无法开展这类检查。

有关癫痫后脑脊液中可能会出现白细胞的证据相互不一致，但近期研究提示，先前所报告病例的脑脊液细胞增多更易用基础病来解释[53]。因此，对本组也采用了同样的脑脊液细胞增多参考值。虽然无菌性脑膜炎时常伴有脑脊液淋巴细胞增多，但非细菌感染性脑膜炎的病程早期甚至全程可以多形核白细胞为主[54]。因此，未将脑脊液中出现多形核白细胞作为排除无菌性脑膜炎的诊断标准。

由于脑炎时常有脑膜炎的表现，脑炎往往伴随着脑膜炎[13]。因此，脑炎病例也常常会符合无菌性脑膜炎的标准。但从诊断来说，脑炎时临床和神经检查主要表现为实质炎症。此外，多数无菌性脑膜炎病例转归不差，很少有后遗症 [32]，而脑炎常伴有严重神经系统疾病、严重的长期的神经系统后遗症和死亡[13]。

因此，工作组建议，只有无脑炎临床表现或诊断而仅有脑膜炎表现的病例才按无菌性脑膜炎报告[55]。若有脑膜和实质炎症的临床或实验室证据，且病例符合脑炎[55]和无菌性脑膜炎的标准，则应按脑炎报告。

创伤性腰穿（LP）较常见，发生于腰穿针刺穿血管硬膜外腔时，此时脑脊液样本会被血液污染。虽然血液污染的阈值为400个红细胞/ μL ，但若脑脊液中出现红细胞，就需要结合临床来确定红细胞是来源于操作还是潜在疾病（如，颅脑损伤、脑出血、坏死性单纯性疱疹脑炎等），因为这可能提示创伤性腰穿。发生创伤性腰穿时，难以解读脑脊液白细胞计数结果，因为脑脊液中的白细胞很可能全部或部分源于出血而非局部炎症。有多种方法可以用于创伤性腰穿时的脑脊液结果解读。可以通过比较外周血和脑脊液的白/红细胞比值，预测脑脊液白细胞计数。如观察

到的脑脊液白细胞计数高于预测值，则为脑脊液白细胞增多。或者，对脑脊液超过500个红细胞/ μL 的病例，采用简单的脑脊液白/红细胞比值超过1:500的方法，似乎对诊断脑膜炎也具有高度敏感和特异性[56]。

根据本文[1,2]的定义，经脑脊液常规细菌培养和革兰氏染色后仍无法解释的脑膜炎称为无菌性脑膜炎。常规细菌性培养显示，在革兰氏染色阴性病例中，约有1-2%被确诊为细菌性脑膜炎[38]。如在脑脊液取样前已口服抗生素或肠道外给予抗生素，革兰氏染色和培养的阳性率在数小时内可显著降低[57,58]。病例定义未采用检查脑脊液中细菌性抗原的胶乳凝集试验，因为其诊断准确性较低，对于已用抗生素治疗的儿童，往往不能发现细菌性脑膜炎[59–61]。工作组同意，已用抗生素治疗之病例的脑脊液不能排除，但应按本文（附录A）所述的病例分类规程，在报告病例病因的同时，还应报告曾用抗生素治疗的情况。

对于接种了MMR、口服脊灰疫苗或天花疫苗等活疫苗的病例，区分疫苗株和野毒株是可能的。目前的鉴别标准依据的是对来源于病毒分离株或本的病毒基因组进行的分子学分析。例如，人们用此法证明在某次MMR大规模接种活动中，从脊液中分离出的腮腺炎病毒来自于同时暴发的腮腺炎疫情的循环株，而非来自于疫苗株[62]，一例麻疹脑炎是由疫苗株引起的[63]。在这方面，有关脊灰病毒的经验最全面[64–67]。对许多毒而言，PCR的敏感性高于组织培养分离[4,5]，但PCR有高度选择性，只能检测出已有引物的病原体。因此，阴性检测结果不能作为没有病原体的证据。此外，PCR可能会受到污染导致的假阳性结果以及样本中扩增反应抑制剂导致的假阴性结果的影响。理想状况下，未污染的样本应保存在便于同一实验室或其他实验室进行确认试验的地方。无数的作者都报告过，对扩增产物进行基因测序或限制性片段长度多态性（RFLP）分析，然后再与已知野株和疫苗株进行比较[62–70]。

由于定义本身在定义了某种临床情况的同时，并未推断其与特定暴露的因果关系，因此，疫苗接种与事件发生之间的间隔不能作为定义的一部分，但应如指南所述进行评估。此外，有关疫苗相关病例的病因学和实验室确诊数据不必也不适合纳入临床病例定义，但若采用本文件（附录A）中的病例分类方法对病例进行进一步分类时，则需要上述数据。

如在本卷概述中详述的那样，该指南是病例定义的补充，以进一步提高数据的可比性，从而增加对不良事件的理解。该指南的结构是按照开展研究的步骤安排的，即，收集数据、分析数据和报告数据。与Brighton协作中心的所有病例定义和指南类似，本定义和指南将定期（每3-5年）或必要时更频繁地进行审议。

2. 无菌性脑膜炎的临床病例定义

诊断确定性一级

- 急性脑膜炎的临床证据，如发热、头痛、呕吐、囟门隆起、颈强直或其他脑膜刺激表现，
和
- 脑脊液细胞增多^a如下：
 - 患者2月龄^b或以上， >5 个白细胞/ mm^3 (μL)
 - 患者2月龄^b以下， >15 个白细胞/ mm^3 (μL)
- 和
- 脑脊液革兰氏染色未见任何微生物
- 和
- 脑脊液常规细菌性培养阴性，且获取首份脑脊液样本前未经抗生素治疗。

诊断确定性二级

- 急性脑膜炎的临床证据，如发热、头痛、呕吐、囟门隆起、颈强直或其他脑膜刺激表现，
和
- 脑脊液细胞增多^a是指：
 - $>$ 患者^b2月龄或以上，5个白细胞/ mm^3 (μL)
 - $>$ 患者2月龄以下^b，15个白细胞/ mm^3 (μL)
- 和
- 脑脊液革兰氏染色未见任何微生物，
和
- 未做脑脊液细菌培养，或取得首次脑脊液样本前经过抗生素治疗后培养阴性

诊断确定性三级

不适用

如病例既符合无菌性脑膜炎的标准，也符合脑炎的病例定义[53]，则只应按脑炎报告。

a 怀疑有创伤性腰穿时（即，已知无颅脑损伤、脑出血、坏死性脑炎等其他原因时，脑脊液出现红细胞），脑脊液细胞增多是指：脑脊液白细胞实际计数/预测计数 $>1:1$ 。脑脊液白细胞预测计数计算公式为：脑脊液白细胞预测计数=脑脊液红细胞计数 \times （血液白细胞计数/血液红细胞计数）。在缺乏血液红、白细胞数据时，脑脊液细胞增多是指脑脊液白细胞计数/脑脊液红细胞计数 $>1:500$ 。

b 实足年龄（出生日期）。

3. 无菌性脑膜炎数据的收集、分析和报告指南

Brighton协作组织“无菌性脑膜炎工作组”一致同意推荐以下指南，以使无菌性脑膜炎数据的收集、分析和报告更有意义和标准化。然而，并非所有场所都能执行所有的指南。信息的提供取决于资源情况、地理位置、信息来源是否为无菌性脑膜炎的前瞻性临床试验、上市后监测或流行病学研究、或个案病例报告。同时，如本卷概要所述，该工作组制定的指南仅供作为指导，并非强制性地用于数据收集、分析或报告。

3.1. 数据收集

本指南为无菌性脑膜炎数据收集的理想标准，以提高数据的可比性。建议作为具体研究问题和设计所收集数据的补充。本指南不用于指导无菌性脑膜炎向监测系统的基本报告，也不用于指导研究监控。调查员根据本数据收集指南开发数据收集工具时，仍需参考本指南并未提及的病例定义标准。

根据“人用药物注册技术要求国际协调会议”（ICH）的药物安全通用指南和“国际医学科学组织理事会”（CIOMS）的药物不良事件报告表中规定的不良事件信息收集要求，人们制定了以下的指南 2、5、7–13、14–19来处理收集的数据 [71,72]。这些数据包括可识别的报告人和患者、曾接受的一或多次免疫接种、AEFI（即无菌性脑膜炎）的详细描述，为更全面的了解作为AEFI的无菌性脑膜炎，还制订了收集其他信息的相应指南。

3.1.1. 信息来源/报告人

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

- (1) 报告日期。
- (2) 根据该国数据保护法，事件报告和/或诊断和/或观察人的姓名和联系方式²。
- (3) 与患者的关系（如，接种者[医生、护士]、家人[说明关系]、其他）。
- (4) 调查员姓名和联系方式。

3.1.2. 被接种者/对照

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

3.1.2.1. 人口统计资料

- (5) 病例/研究对象识别符（如，姓名缩写）或编码（或本国数据保护法规定的其他方式）。
- (6) 出生日期、年龄、性别。

3.1.2.2. 临床和免疫接种史

- (7) 过去史，包括住院史、基础病。
- (8) 接种前、中、后的用药，包括处方药和非处方药以及半衰期或作用较长的药物或治疗（如：免疫球蛋白、输血、免疫抑制剂等）。
- (9) 免疫接种史（即，既往接种和任何接种后不良事件）。

3.1.3. 免疫接种详情

² 如果报告单位和接种单位不是同一家，应及时正确地就不良事件进行沟通。

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

(10) 接种日期和时间。对反复暴露的病例，应记录首次和末次暴露的日期和时间。

(11) 描述疫苗（厂家、剂量、体积、批号、剂号[如果是针对同一疾病的一系列和多/单剂次包装的一部分]）。

(12) 所有接种的解剖位置（包括左侧或右侧）（如：疫苗A在左大腿外侧近端、疫苗B在左三角肌）。

(13) 给药途径和方法（肌内、皮内、皮下、口服、吸入、鼻内、无针[包括类型和大小]或其他注射用具）。

3.1.4. 不良事件

对所有病例和/或研究对象，应记录以下信息：

(14) 脑膜炎体征和症状出现的日期和时间。³

(15) 诊断日期和时间。⁴

(16) 实验室检查结果：

- 首次获得脑脊液样本的日期和时间；
 - 脑脊液样本中出现白细胞和红细胞 ($n/\mu\text{L}=n/\text{mm}^3$)；
 - 脑脊液革兰氏染色结果（未做，阳性，阴性）；如阳性，描述结果；
 - 脑脊液常规细菌培养（未做、阳性、阳性[指出病原体]、阴性）。
- (17) 以下其他发现：
- 首次采集脑脊液前使用的抗菌素；
 - 从脑脊液中发现细菌、真菌、原虫或寄生虫的正确染色步骤；
 - 从脑脊液或其他体液中分离病毒、细菌、真菌、原虫或寄生虫的正确步骤；
 - 脑脊液、血液或两者（可能时，采用配对样本）的血清学研究，以确定细菌、真菌、原虫还是寄生虫；
 - PCR或脑脊液和其他体液检测可疑病原体；
 - 对分离的病毒进行测序或RFLP分析
- (18) 针对无菌性脑膜炎所接受的治疗。
- (19) 康复的日期和时间。
- (20) 后遗症（无后遗症或死亡）。

3.1.5. 其他/一般事项

(21) 无论接种与不良事件的间隔有多长，应收集所有无菌性脑膜炎的报告。在临床试验中，整个研究期间都应收集数据。如研究设计不允许，应明确规定收集安全性数据的时间段。

(22) 在临床试验中将无菌性脑膜炎作为预定的不良事件进行监测时，其监测时程在某种程度上是人为规定的，但应根据以下来确定：

- 疫苗的生物特征（如，减毒活疫苗与灭活组分疫苗）；
- 疫苗所针对疾病的生物学特征；
- 无菌性脑膜炎的生物学特征（接种后不良事件），包括既往试验（如早期临床试验）所发现的规律；
- 被接种者的生物学特征（如，遗传特征、营养、免疫缺陷等基础病）。

(23) 临床试验中监测无菌性脑膜炎时，数据收集方法在组内及组间应一致。

(24) 调查员应指导报告者如何提高信息的质量和完整性。

(25) 对报告事件进行随访时，应尽可能核实并完善第3.1节所要求收集的信息。

³ 首次发现的日期和/或时间是指接种后首次出现有可能是脑膜炎的体征和症状。如果接种过多剂疫苗，则用最近一剂次的日期和/或时间进行分析。

⁴ 诊断日期和/或时间是指脑脊液细胞增多的脑脊液样本首次采集的时间。发病时间不明时，可用于分析。如接种了多剂次疫苗，则用最近一剂次的日期和/或时间进行分析。

3.2. 数据分析

以下指南为无菌性脑膜炎数据分析的理想标准，以提高数据的可比性。推荐将其作为特定研究问题和设计所需数据的补充。

(26) 报告的事件应分为以下三类中的一种。按照临床病例定义，符合病例定义的事件应定为诊断确定性一级和二级；三级不适用于无菌性脑膜炎。不符合病例定义的事件应划为另外两类进行分析。

无菌性脑膜炎的四类。

符合病例定义的事件

主要类别

- (1) 一级：无菌性脑膜炎临床病例定义中的标准。
- (2) 二级：无菌性脑膜炎临床病例定义中的标准。

不符合病例定义的事件

用于分析的其他类别

- (3) 报告为无菌性脑膜炎，但符合病例定义的证据不足。⁵
- (4) 不是无菌性脑膜炎病例。⁶

(27) 符合病例定义的事件（诊断确定性一级和二级）可进一步分为以下分类中的一种（见附录A）：

- (1) 确诊疫苗相关病因：如无菌性脑膜炎的病例定义所述；
- (2) 高度可能疫苗相关病因：如无菌性脑膜炎的病例定义所述；
- (3) 可能疫苗相关病因：如无菌性脑膜炎的病例定义所述；
- (4) 不明病因：如无菌性脑膜炎的病例定义所述；
- (5) 非疫苗相关病因：如无菌性脑膜炎的病例定义所述。

(28) 疫苗接种与无菌性脑膜炎之间的间隔是指从接种日期/时间到首次发现³和/或诊断⁴的日期。组内和组间使用的日期格式应一致。如病例数量有限，则应分析每例的准确暴露时程；如病例数量很大，则应按设定的增量分析数据。例如：

按就医前间隔划分无菌性脑膜炎病例

间隔	数量	%
0-7天（第1周）		
8-14天（第2周）		
15-21天（第3周）		
22-28天（第4周）		
29-35天（第5周）		
36-42天（第6周）		
43-49天（第7周）		
50-56天（第8周）		
57-63天（第9周）		
64-70天（第10周）		
71天以上（10周）		

(29) 如病例数量不多时，应分别报告每例与事件有关的时间。

(30) 应将无菌性脑膜炎数据与一或多个比较组的数据进行比较；需要时，应按研究分组和剂量进行分析。

3.3. 数据报告

⁵ 如因信息缺失而导致事件证据不足，则应分类为“报告的无菌性脑膜炎但符合病例定义的证据不足”。应注明哪些证据缺失。

⁶ 如一、二级某必要标准的调查结果为阴性，或符合某“否决性”不良事件的标准，则事件不符合病例定义；此类事件应被剔除并分类为“不是注射部位或其附近硬结的病例”。

本指南为报告和发表无菌性脑膜炎数据的理想标准，以提高数据的可比性。推荐将其作为特定研究问题和设计所报告数据的补充。此外，建议参考有关报告及发表随机对照试验、流行病学观察性研究的系统综述和荟萃分析的现有通用指南（如，报告试验的综合标准陈述[CONSORT]、提高随机对照试验荟萃分析报告质量的陈述 [QUORUM] 和流行病学观察性研究的荟萃分析 [MOOSE]）等[73–75]）。

（31）所有报告的无菌性脑膜炎事件均应按照数据收集指南1–25和数据分析指南26–31报告。

（32）“轻度”或“重度”等描述AEFI的术语具有高度主观性，解释起来差异很大，因此，如果未经验证或明确定义，应尽量避免。

（33）报告数据时应有分子和分母（ n/N ），即，不能仅有百分比或图表。在免疫安全性监测系统中往往不易获得分母数据，但应努力找出近似分母值。应报告分母数据的来源以及如何计算出所描述的估算值（如，生产商数据如销售总数、卫生部报告的数据、接种率/人口数据等等）。

（34）本章中应明确报告和指明研究人群中病例的发病数⁷和患病数⁸。

（35）如果数据呈偏态分布，更宜使用中位值和范围进行统计描述，而不是平均值；此外，应提供标准差以便于进行荟萃分析。最常见值（Modal values）可为确定接种后无菌性脑膜炎的病因提供有用的信息，尤其是对双峰分布的无菌性脑膜炎进行分析时。

（36）发表有关无菌性脑膜炎文章时，应尽可能详细描述数据收集及分析方法。明确以下内容十分重要：

- 研究设计；
- 无菌性脑膜炎的监测方法、频率和时长；
- 简单介绍试验，说明参加者在研究中的流程，包括丢失和退出情况，指出各研究组的规模和性质。
- 监测系统
 - 监测系统种类（如，被动监测或主动监测、前瞻性或回顾性监测）；
 - 监测系统特点（如，服务人口、报告方式）；
 - 监测数据库的检索策略；
- 数据收集工具（如，标准化问卷、日记卡、报告表）；
- 分析时接种日期作为“第1天”还是“第0天”；
- 分析是否采用了首次发现日期和/或诊断日期⁹；
- 比较组或对照组（如果有）；
- 文章摘要或方法中采用的病例定义的参考资料（Brighton协作中心或其他）。⁹

致谢

附录A

A. 1. 评价无菌性脑膜炎作为接种后不良事件的病例定义

A. 1. 1. 因果关系

如脑脊液组织培养分离或PCR发现脑脊液中存在疫苗病毒，且测序或RFLP分析确证该病毒来自于疫苗株，则可确定疫苗病毒与无菌性脑膜炎存在因果关系。在下列的其他各类中，则须将疫苗接受者的无菌性脑膜炎与对照组进行比较，最好是通过安慰剂对照、双盲随机对照试验，或与背景率进行比较。

⁷ 发病率，如，研究期间在2000个研究对象中共有10例无菌性脑膜炎。

⁸ 患病率，如，第1天有3例无菌性脑膜炎，第2天有2例，第3天有10例，等等。

⁹ 引用本文最好通过链接到Brighton协作中心网站的相应链接（<http://www.brightoncollaboration.org>）。

A. 1. 2. 病例定义

符合无菌性脑膜炎病例定义的事件应按以下病因分类作进一步分类。发现的所有病原体均应报告。

1. 确诊疫苗相关病因

- 脑脊液组织培养分离或PCR发现疫苗病毒株，且测序或RFLP分析证实病毒来自疫苗株。

2. 高度可能疫苗相关病因

以下各项：

- 曾接种传染性活病毒疫苗或暴露于接种了传染性活病毒疫苗的人，和
- 脑脊液中发现疫苗病毒株但未对病毒株做测序或RFLP分析，或结果不明确，和
- 人群中无同时循环的野病毒（非疫苗株），和
- 脑脊液中未发现其他病原体。

3. 可能疫苗相关病因

以下各项：

- 曾接种过活病毒疫苗或暴露于接种了活病毒疫苗的人，和
- 脑脊液中发现疫苗病毒株但未作测序或RFLP分析或结果不明确，和
- 已知同时有野病毒（非疫苗株）循环或不能排除，和
- 脑脊液中未发现其他病原体。

4. 病因不明²

- 脑脊液中未发现其他病原体。

5. 非疫苗相关病因

- 发现其他病原体且无证据表明有疫苗病毒。
- 如脑脊液中发现疫苗病毒株，该病毒株须经测序或RFLP分析被确诊为野病毒（非疫苗株）。

A. 2. 关于病因诊断

1. 对病因不明的病例，应报告以下内容：

- 现病史期间腰穿前曾使用口服或肠外抗生素治疗的%。
- 血液培养病原体阳性的%
- 粪便或除脑脊液外的其他体液中发现疫苗病毒株的%

参考资料

- [1] Cherry JD, Nielsen KA. Aseptic meningitis and viral meningitis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editors. Textbook of pediatric infectious diseases, vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004, p. 497–505.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention Division of Public Health Surveillance and Informatics. Aseptic meningitis 1990 case definition [web page]. Available at <http://www.cdc.gov/epo/dphsi/casedef/asmeningitiscurrent.htm>.
- [3] Bottner A, Daneschnejad S, Handrick W, Schuster V, Liebert UG, Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(12):1126–32.
- [4] Ramers C, Billman G, Hartin M, Ho S, Sawyer MH. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283(20):2680–5.
- [5] Huang C, Morse D, Slater B, Anand M, Tobin E, Smith P, et al. Multiple-year experience in the diagnosis of viral central nervous system infections with a panel of polymerase chain reaction assays for detection of 11 viruses. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):630–5.
- [6] Silber E, Sonnenberg P, Ho KC, Koornhof HJ, Eintracht S, Morris L, et al. Meningitis in a community with a high prevalence of tuberculosis and HIV infection. *J Neurol Sci* 1999;162(1):20–6.
- [7] Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS, Parcells VJ, Bell GL. Lyme disease in children in southeastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(17):1270–4.
- [8] Romero EC, Billerbeck AE, Lando VS, Camargo ED, Souza CC, Yasuda PH. Detection of *Leptospira* DNA in patients with aseptic meningitis by PCR. *J Clin Microbiol* 1998;36(5):1453–5.

- [9] Cano-Sanchez A, Cano-Gracia H, Fernandez-Pardo J, Artero-Galan JM, Gonzalez-Sicilia L. Aseptic meningitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in a 19-year-old woman. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18(3):228–9.
- [10] Golden SE. Aseptic meningitis associated with *Ehrlichia canis* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(5):335–7.
- [11] Hoffman MA, Valderrama E, Fuchs A, Friedman M, Rai K. Leukemic meningitis in B-cell prolymphocytic leukemia: a clinical, pathologic, and ultrastructural case study and a review of the literature. *Cancer* 1995;75(5):1100–3.
- [12] Redman 4th RC, Miller JB, Hood M, DeMaio J. Trimethoprim-induced aseptic meningitis in an adolescent male. *Pediatrics* 2002;110(2 Pt 1):e26.
- [13] Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT, Mulder DW, Hauser WA, Shuster L. Encephalitis and aseptic meningitis, Olmsted County, Minnesota, 1950–1981. I. *Epidemiology. Ann Neurol* 1984;16(3):283–94.
- [14] Gutierrez K, Abzug MJ. Vaccine-associated poliovirus meningitis in children with ventriculoperitoneal shunts. *J Pediatr* 1990;117(3):424–7.
- [15] Monath TP. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004.
- [16] Henderson DA, Borio LL, Lane JM. Smallpox and vaccinia. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004.
- [17] Bahri F, Letaief A, Ernez M, Elouni J, Chekir T, Ben Ammou S, et al. Neurological complications in adults following rabies vaccine prepared from animal brains. *Presse Med* 1996;25(10):491–3.
- [18] Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe-containing measles–mumps–rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol* 2000;151(5):524–33.
- [19] Farrington P, Pugh S, Colville A, Flower A, Nash J, Morgan-Capner P, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995;345(8949):567–9.
- [20] da Silveira CM, Kmetzsch CI, Mohrdieck R, Sperb AF, Prevots DR. The risk of aseptic meningitis associated with the Leningrad-Zagreb mumps vaccine strain following mass vaccination with measles–mumps–rubella vaccine, Rio Grande do Sul, Brazil, 1997[comment]. *Int J Epidemiol* 2002;31(5):978–82.
- [21] Ki M, Park T, Yi SG, Oh JK, Choi B. Risk analysis of aseptic meningitis after measles–mumps–rubella vaccination in Korean children by using a case-crossover design. *Am J Epidemiol* 2003;157(2):158–65.
- [22] Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Chen R, Glasser J, et al. Risk of hospitalization because of aseptic meningitis after measles–mumps–rubella vaccination in one- to two-year-old children: an analysis of the Vaccine Safety Datalink (VSD) Project. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):500–3.
- [23] M'akel'a A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles–mumps–rubella vaccination. *Pediatrics* 2002;110(5):957–63.
- [24] Maksimova OA, Popov VF, Bektimirov TA, Grigoreva LV, Iunasova TNKOP, Sharova OK. Comparative evaluation of neurovirulence of domestic and foreign live mumps vaccine. *Vopr Virusol* 2001;46:31–5.
- [25] Cizman M, Mozetic M, Radescek-Rakar R, Pleterski-Rigler D, Susec-Michieli M. Aseptic meningitis after vaccination against measles and mumps. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8(5):302–8.
- [26] Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJ, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles–mumps–rubella vaccination during a 14-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1127–34.
- [27] Kraigher A. Monitoring side-effects and adverse events following immunization against measles and mumps in a national vaccination programme in Slovenia 1982–1985. Dissertation. Zagreb, Croatia: Medical Faculty; 1990 [in Slovenian].
- [28] Souza da Cunha S, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination campaign with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002;20:1106–12.
- [29] Sugiura A, Yamada A. Aseptic meningitis as a complication of mumps vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(3):209–13.
- [30] Jonville-Bera AP, Autret E, Galy-Eyraud C, Hessel L. Aseptic meningitis following mumps vaccine. A retrospective survey by the French Regional Pharmacovigilance Centres and by Pasteur-Merieux Serums and Vaccins. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 1996;5(1):33–7.
- [31] Bino S, Kakarriqi E, Xibinaku M, Ion-Nedelcu N, Bukli M, Emiroglu N, et al. Measles–rubella mass immunization campaign in Albania, November 2000. *J Infect Dis* 2003;187(Suppl. 1):S223–9.
- [32] Lucena R, Gomes I, Nunes L, Cunha S, Dourado I, Teixeira Mda G, et al. Clinical and laboratory features of aseptic meningitis associated with measles–mumps–rubella vaccine. *Rev Panam Salud Publ* 2002;12(4):258–61.
- [33] Miller E, Goldacre M, Pugh S, Colville A, Farrington P, Flower A, et al. Risk of aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine in UK children. *Lancet* 1993;341(8851):979–82.
- [34] Schlipkoter U, Muhlberger N, Von Kries R, Weil J. Surveillance of measles–mumps–rubella vaccine-associated aseptic meningitis in Germany. *Infection* 2002;30(6):351–5.
- [35] Al-Mazrou Y, Tumsah S, Khalil M, Al-Jeffri M, Afzal MA, al-Ghamdy Y, et al. Safety evaluation of MMR vaccine during a primary school campaign in Saudi Arabia. *J Trop Pediatr* 2002;48(6):354–8.
- [36] Tesovic G, Begovac J, Bace A. Aseptic meningitis after measles, mumps, and rubella vaccine [comment]. *Lancet* 1993;341(8859):1541.
- [37] Kirschke DL, Jones TF, Buckingham SC, Craig AS, Schaffner W. Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(11):1034–8.
- [38] Elmore JG, Horwitz RI, Quagliarello VJ. Acute meningitis with a negative Gram's stain: clinical and management outcomes in 171 episodes. *Am J Med* 1996;100(1):78–84.
- [39] Eppes SC, Nelson DK, Lewis LL, Klein JD. Characterization of Lyme meningitis and comparison with viral meningitis in children. *Pediatrics* 1999;103(5 Pt 1):957–60.
- [40] Rorabaugh ML, Berlin LE, Heldrich F, Roberts K, Rosenberg LA, Doran T, et al. Aseptic meningitis in infants younger than 2 years of age: acute illness and neurologic complications. *Pediatrics* 1993;92(2):206–11.
- [41] Widell S. On the cerebrospinal fluid in normal children and in patients with acute abacterial meningo-encephalitis. *Acta Paediatr* 1958;47(Suppl. 115):1–102.
- [42] Sornas R. The cytology of the normal cerebrospinal fluid. *Acta Neurol Scand* 1972;48(3):313–20.
- [43] Svenningsson A, Andersen O, Edsbacke M, Stemme S. Lymphocyte phenotype and subset distribution in normal cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 1995;63(1):39–46.
- [44] Davis LE. Normal laboratory values of CSF during pregnancy. *Arch Neurol* 1979;36(7):443.
- [45] Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C, et al. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15(4):298–303.

- [46] Carraccio C, Blotny K, Fisher MC. Cerebrospinal fluid analysis in systemically ill children without central nervous system disease. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):48–51.
- [47] Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0–8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(7):589–91.
- [48] Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. *Textbook of pediatric infectious diseases*, vol. 2. Philadelphia:W.B. Saunders; 2004, p. 1893, 2010, 2309.
- [49] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Inf Dis* 2004;39:1267–84.
- [50] Donald PR, Schoeman JF, Cotton MF, van Zyl LE. Cerebrospinal fluid investigations in tuberculous meningitis. *Ann Trop Paediatr* 1991;11(3):241–6.
- [51] Sormunen P, Kallio MJ, Kilpi T, Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999;134(6):725–9.
- [52] Abramson JS, Hampton KD, Babu S, Wasilaukas BL, Marcon MJ. The use of C-reactive protein from cerebrospinal fluid for differentiating meningitis from other central nervous system diseases. *J Infect Dis* 1985;151(5):854–8.
- [53] Wong M, Schlaggar BL, Landt M. Postictal cerebrospinal fluid abnormalities in children. *J Pediatr* 2001;138(3):373–7.
- [54] Negrini B, Kelleher KJ, Wald E. Cerebrospinal fluid findings in aseptic versus bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;105(2):316–9.
- [55] Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis as an adverse event following immunization (AEFI) case definition and guidelines for data collection, analysis and presentation. *Vaccine* 2007;25:5771–92.
- [56] Mazor SS, McNulty JE, Roosevelt GE. Interpretation of traumatic lumbar punctures: who can go home? *Pediatrics* 2003;111(3):525–8.
- [57] Kaplan SL, Smith EO, Wills C, Feigin RD. Association between preadmission oral antibiotic therapy and cerebrospinal fluid findings and sequelae caused by *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(6):626–32.
- [58] Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics* 2001;108(5):1169–74.
- [59] Gray LD, Fedorko DP. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:130–45.
- [60] Tarafdar K, Rao S, Recco RA, Zaman MM. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(3):406–8.
- [61] Nigrovic LE, Kuppermann N, McAdam AJ, Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):786–8.
- [62] Cohen BJ, Jin L, Brown DW, Kitson M. Infection with wild-typemumps virus in army recruits temporally associated with MMR vaccine. *Epidemiol Infect* 1999;123(2):251–5.
- [63] Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999;29(4):855–61.
- [64] Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, Burns C, Shaw J, Garib Z, et al. Outbreak of poliomyelitis in *Hispaniola* associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science* 2002;296(5566):356–9.
- [65] Boot HJ, Schepp RM, van Nunen FJ, Kimman TG. Rapid RTPCR amplification of full-length poliovirus genomes allows rapid discrimination between wild-type and recombinant vaccine-derived polioviruses. *J Virol Methods* 2004;116(1):35–43.
- [66] Martin J, Ferguson GL, Wood DJ, Minor PD. The vaccine origin of the 1968 epidemic of type 3 poliomyelitis in Poland. *Virology* 2000;278(1):42–9.
- [67] Cherkasova EA, Korotkova EA, Yakovenko ML, Ivanova OE, Ereemeeva TP, Chumakov KM, et al. Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. *J Virol* 2002;76(13):6791–9.
- [68] Chibo D, Riddell M, Catton M, Lyon M, Lum G, Birch C. Studies of measles viruses circulating in Australia between 1999 and 2001 reveals a new genotype. *Virus Res* 2003;91(2):213–21.
- [69] Kashiwagi Y, Kawashima H, Takekuma K, Hoshika A, Mori T, Nakayama T. Detection of mumps virus genome directly from clinical samples and a simple method for genetic differentiation of the Hoshino vaccine strain from wild strains of mumps virus. *J Med Virol* 1997;52(2):195–9.
- [70] Damaso CR, Esposito JJ, Condit RC, Moussatche N. An emergent poxvirus from humans and cattle in Rio de Janeiro State: Cantagalo virus may derive from Brazilian smallpox vaccine. *Virology* 2000;277(2):439–49.
- [71] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guidelines for clinical safety assessment (E2a-e). [Available on the world wide web: <http://www.ich.org/>; last accessed on August 18, 2006].
- [72] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Reporting form for international reporting of adverse drug reactions. [Available on the world wide web: http://www.cioms.ch/frame_what_is_cioms.htm; last accessed on August 18, 2006].
- [73] The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 2001;285(15):1987–91 [Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm>; last accessed on August 18, 2006].
- [74] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of reporting of meta-analyses. *Lancet* 1999;354(9193):1896–900 [Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm>; last accessed on August 18, 2006].
- [75] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283(15):2008–12 [Available on the world wide web: <http://www.consort-statement.org/Initiatives/complements.htm>; last accessed on August 18, 2006].